

Łódź 18 marca 2018 r.

dr hab. Ewa Toporowska-Kowalska prof. UM w Łodzi
Klinika Alergologii Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Tatiany Jamer p.t. „ Ocena motoryki żołądka w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego i wybranych przewlekłych chorobach organicznych u dzieci”

Elektrogastrografia (EGG) jest metodą monitorowania aktywności mioelektrycznej żołądka, po raz pierwszy zastosowaną w 1921 roku przez Alvarez'a, a następnie spopularyzowaną w latach 90-tych XX wieku, co wiązało się z opracowaniem technologii jej przezskórnej rejestracji.

Elektrogastrografia porównywana bywa do elektrokardiografii, jednak mimo zbliżonych podstaw fizjologicznych powstawania impulsów mioelektrycznych rejestrowanych w obu badaniach, nie udało się dotąd wyznaczyć tak precyzyjnych zasad interpretacji odchyień w EGG, jak w przypadku EKG. Znaczenie EGG w diagnostyce gastroenterologicznej jest obecnie dość kontrowersyjne - z jednej strony procedura ta jest omawiana w aktualnych podręcznikach gastroenterologii (Yamada Atlas of Gastroenterology pod red. D.K. Podolsky 2016), z drugiej zaś jej przydatność jako narzędzia diagnostycznego w codziennej praktyce klinicznej bywa kwestionowana (UnitedHealthcare® Commercial Medical Policy).

Niemniej jednak dane literaturowe wskazują, że mimo iż EGG nie umożliwia zdiagnozowania specyficznego schorzenia, to jednak może dostarczyć dowodów na szeroko rozumianą dysfunkcję motoryczną żołądka u pacjentów zgłaszających różne dolegliwości z przewodu pokarmowego. W szczególności, dzięki wykorzystaniu elektrogastrografii wykazano dotychczas występowanie zaburzeń czynności mioelektrycznej żołądka w gastroparezie, a Chen i McCallum zaproponowali ich klasyfikację na dysrytmie przed- i/lub poposiłkowe oraz poposiłkowe obniżenie amplitudy EGG. Częste występowanie zaburzeń EGG (36% do 60% badanych) stwierdzono także u pacjentów z dyspepsją czynnościową, czemu towarzyszyły

zaburzenia motoryki żołądka. Następnie pojawiły się liczne badania oceniające czynność mioelektryczną żołądka w różnych innych schorzeniach gastrologicznych o podłożu czynnościowym i organicznym.

Interesujące są prace oceniające związek między występowaniem nudności w przebiegu choroby lokomocyjnej a dysrytmiami żołądkowymi – wystąpienie nudności poprzedza aktywacja układu sympatycznego i obniżenie aktywności układu przywspółczulnego, po której dochodzi do zmiany rytmu elektrycznego żołądka z normogastrii na tachyarytmie. Wydaje się, że dysrytmie żołądkowe odgrywają rolę także w wymiotach ciężarnych oraz w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego, w których obrazie klinicznym dominują wymioty i/lub nudności.

Ważnym potencjalnym zastosowaniem elektrogastrografii może być jej wykorzystanie do obiektywnej oceny działania leków prokinetycznych – w niektórych badaniach wykazano na przykład, że domperidon i erytromycyna powodują ustępowanie objawów z przewodu pokarmowego i jednocześnie indukują prawidłowy rytm elektryczny żołądka i poprawiają jego motorykę.

Początkowo do pomiaru czynności mioelektrycznej żołądka stosowane były aparaty jednokanałowe, obecnie dzięki postępowi technologicznemu dostępne są rejestratory wielokanałowe, umożliwiające zapis sygnału zbieranego z powierzchni jamy brzusznej odpowiadającej położeniu żołądka przez kilka elektrod pomiarowych. Zapis wielokanałowy, zalecany między innymi przez tzw. konsensus wrocławski standaryzujący zasady wykonywania EGG u dzieci, pozwala na ocenę tradycyjnych parametrów EGG (częstotliwość dominująca - DF, moc dominującej częstotliwości - DP, stosunek mocy dominującej częstotliwości w okresie przed- i poposiłkowym -PR, współczynnik niestabilności - IC mocy i częstotliwości, a ponadto umożliwia określenie stopnia sprzężenia fal wolnych, czyli synchronizacji czynności elektrycznej różnych części żołądka.

W wielośrodkowym badaniu obejmującym zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono zbliżone parametry wielokanałowej elektrogastrografii niezależnie od płci i wieku, choć niektóre parametry mogą być zależne od indeksu masy ciała i pochodzenia etnicznego. Mimo, iż generalnie przyjmuje się, że czynność mioelektryczna żołądka osiąga dojrzałość już we wczesnym okresie życia, wartości normatywne dla interpretacji zapisu EGG u dzieci nie zostały dotąd dobrze zdefiniowane. Podobnie, nie ustalono dotąd typowego wzorca odchyłań w zapisie EGG w różnych stanach patologii przewodu pokarmowego u dzieci.

Właśnie nowoczesny system wielokanałowej rejestracji czynności mioelektrycznej stał się przedmiotem zainteresowania lek. Tatiany Jamer, która w swojej pracy doktorskiej skoncentrowała się na ocenie EGG u dzieci z różnymi chorobami organicznymi i czynnościowymi przewodu pokarmowego oraz poszukiwaniu wzorców odchyień w zapisie EGG pozwalających na różnicowanie poszczególnych jednostek chorobowych.

W świetle przytoczonych danych wybór tematyki badań należy uznać za trafny i co ważne nowatorski w aspekcie dotychczasowego stanu wiedzy na temat zjawiska synchronizacji czynności elektrycznej różnych części żołądka ocenianej metodą wielokanałowej elektrogastrografii w różnych schorzeniach przewodu pokarmowego u dzieci i towarzyszących im objawach.

Rozprawa ma formę maszynopisu książki, obejmuje klasyczne rozdziały zawierające 3 ryciny, 17 tabel, spis treści, wykaz skrótów, rycin i tabel oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, została starannie zredagowana. W rozdziale „Materiał i metody” zawarta jest informacja o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu na przeprowadzenie badania.

Wstęp stanowi wprowadzenie do tematyki rozprawy i zawiera szczegółowy opis podstaw fizjologicznych, zasad przeprowadzania i interpretacji wielokanałowej elektrogastrografii. Omówione zostały przesłanki teoretyczne i aspekty praktyczne doboru posiłku testowego oraz wszelkie aspekty przygotowania pacjenta do badania. W dalszej części Wstępu Doktorantka zawarła zwięzłą charakterystykę zespołów klinicznych stanowiących wskazania do wykonania badania EGG i podsumowanie dotychczasowej wiedzy w zakresie zaburzeń czynności mioelektrycznej żołądka w różnych zaburzeniach przewodu pokarmowego i w cukrzycy. Zawartość merytoryczna tej części rozprawy nie budzi zastrzeżeń, została opracowana z dużą starannością i wysokim stopniem uszczegółowienia. W tekście znalazły się pojedyncze sformułowania wymagające moim zdaniem korekty, jak np. „posiłek bezkaloryczny” (chodzi zapewne o bezkaloryczne obciążenie objętościowe) czy „duża amplituda zmian parametrów elektrogastrogramu” (strona 17). Należy ponadto zauważyć, że pojęcia: „podstawowa aktywność elektryczna (ang. BER, basic electrical rhythm), potencjał rozrzuśnikowy (ang. EAC electrical control activity), czy fale wolne (ang. SW slow waves) są tożsame i odnoszą się do tego samego zjawiska, czyli miogennych impulsów elektrycznych generowanych przez interstycjalne komórki Cajal’a., które przekazywane są na sąsiadujące miocyty.

Niezależnie od przedstawionych uwag, w większości natury redakcyjnej, wstęp jest dobrym wprowadzeniem uzasadniającym cele podjętych badań.

Materiał i metody:

Tworząc plan badania Doktorantka przyjęła arbitralnie konieczność przebadania co najmniej 200 dzieci i jednocześnie zdecydowała o stworzeniu 8 różnych grup badanych: 4 rozpoznania z grupy chorób czynnościowych przewodu pokarmowego – dyspepsja czynnościowa, zespół jelita drażliwego, czynnościowy ból brzucha, zaparcie czynnościowe i 4 choroby organiczne – choroba refluksowa przełyku, przewlekłe zapalenie przełyku, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz cukrzyca typu 1. Jako kryteria włączenie do badania przyjęte zostały odpowiednio: kryteria zawarte w III Klasyfikacji Rzymskiej dla chorób czynnościowych, objawy kliniczne plus zmiany endoskopowe dla GERD, zmiany endoskopowe i histopatologiczne dla zapalenia błony śluzowej żołądka, zmodyfikowane kryteria Porto dla choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wytyczne ISPAD dla cukrzycy (włączano pacjentów z co najmniej czteroletnim czasem trwania choroby i złym wyrównaniem metabolicznym – HbA1c powyżej 9%?). Nie podane zostały kryteria wyłączenia, badanie miało prawdopodobnie charakter prospektywny. Oceniając trafność takiej konstrukcji badania, uważam że mogła ona wpłynąć na istotność statystyczną uzyskanych wyników. Stworzone zostały bowiem liczne (9) i jednocześnie liczące niewielu uczestników (od 22 do 29) podgrupy, tymczasem sama Doktorantka zwraca we Wstępie i Dyskusji uwagę na niedoskonałości dotychczas opublikowanych badań dotyczących EGG u dzieci, wynikające właśnie z małej liczebności i niejednorodności ocenianych pacjentów. Jako szczególnie trafne podejście do badanego problemu należy natomiast ocenić próbę powiązania zmian cech zapisu elektrogastrograficznego z różnymi objawami klinicznymi, niezależnie od przyjętego rozpoznania.

W części rozdziału „Materiał i metody” dotyczącej grupy dzieci z cukrzycą (str. 36) niepotrzebnie znalazły się informacje o manifestacji zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego i kryteriach wyrównania choroby – najlepszym miejscem dla nich byłby wstęp.

Metodyka badania EGG została przedstawiona w sposób uporządkowany – omówiony został sposób przygotowania pacjentów do rejestracji czynności mioelektrycznej żołądka, umiejscowienie elektrod (z odpowiednią ilustracją graficzną), zasady podawania i rodzaj posiłku testowego i czas trwania poszczególnych faz badania (zapisu przed- i poposiłkowego). Wymienione zostały oceniane parametry zapisu EGG i sposób ich interpretacji. W zakresie protokołu badania i jego interpretacji Doktorantka oparła się częściowo na wytycznych

American Motility Society, a częściowo na zaleceniach konsensusu wrocławskiego. Szczegółowo opisany został sposób automatycznej matematycznej analizy zapisu elektrogastrograficznego, de facto pozostaje ona poza wpływem badacza, jest bowiem wykonywana przez dedykowane oprogramowanie komputerowe (w recenzowanym badaniu był to GastroTrac wersja 5.0 Sierra Scientific Instruments).

Wyniki zostały opracowane bardzo dokładnie i udokumentowane stosownymi tabelami. Charakterystyka demograficzna badanych podgrup (tabela 6) powinna moim zdaniem znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody”. Doktorantka stwierdziła, że badane podgrupy nie były jednorodne pod względem wieku - dzieci z czynnościowym bólem brzucha i zaparciem czynnościowym były młodsze, niż te z chorobą Leśniowskiego-Crohna i cukrzycą typu 1. Ciekawe byłoby zatem zbadania współczynnika korelacji wartości ocenianych parametrów EGG z wiekiem pacjentów, niezależnie od postawionego rozpoznania. W tabelach 16. i 17. Doktorantka zawarła wartości parametrów EGG uzyskane w grupie porównawczej, które zestawiała z danymi innych autorów.

Częstość występowania prawidłowych zapisów EGG była w analizowanych grupach porównywalna (wartość p ujęta jako NS) - tabela 9. Zwiększenie odsetka normogastrii, co jest zjawiskiem prawidłowym, stwierdzono u dzieci z IBS, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, chorobą Leśniowskiego-Crohna, cukrzycą typu 1, podczas gdy w grupie porównawczej różnica była nieznamienna statystycznie (tab. 7). Ponadto w grupach tych oraz w grupie porównawczej wykazano poposiłkowy wzrost wartości DF i DP oraz zmniejszenie odsetka arytmii (tabela 7). Mimo wielokierunkowej analizy Doktorantce nie udało się ustalić charakterystycznych dla poszczególnych jednostek chorobowych odchyleń w badaniu EGG u dzieci. Doktorantka stwierdziła także, że analizowane parametry zapisów EGG uzyskanych u dzieci z chorobami czynnościowymi przewodu pokarmowego nie różniły się od tych u pacjentów z rozpoznaniem organicznymi (tabela 10. i 11.)

Bardzo istotne jest spostrzeżenie Doktorantki, iż wykorzystywana w interpretacji wielokanałowego EGG u dorosłych wartość sprzężenia fal wolnych na poziomie 50% na czczo i 55% w okresie poposiłkowym nie nadaje się do interpretacji zapisu u dzieci. Uzyskana przez Doktorantkę średnia wartość współczynnika sprzężenia fal wolnych (A SWC) w grupie dzieci zdrowych wyniosła bowiem na czczo 23.49 ± 7.8 i poposiłkowo 25.86 ± 9.91 (tabela 8. 14 i 15) i także w pozostałych badanych grupach nie przekroczyła 30%.

Jak zaznaczyłam we wstępnej części recenzji najbardziej interesującym elementem niniejszej rozprawy jest moim zdaniem próba ustalenia związku między poszczególnymi parametrami

zapisu elektrogastrograficznego, a objawami klinicznymi zgłaszanymi przez objęte badaniem dzieci, niezależnie od rozpoznania klinicznego. Stanowi ona bowiem poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, jakie są kliniczne wykładniki zaburzeń czynności mioelektrycznej żołądka, czyli jaka jest przydatność EGG w diagnostyce gastrologicznej. Jak wynika z danych zawartych w tabelach 14. i 15. częstość występowania normo-, brady- i tachygastrii nie różnicowała pacjentów, stwierdzono natomiast, że dzieci z wymiotami, wzdęciami i bólami brzucha cechowała mniejsza niestabilność częstotliwości dominującej (DFIC) w zapisie na czczo, w porównaniu z pacjentami bezobjawowymi, co jest zaskakujące.

Dyskusja jest bardzo obszerna i wnikliwa. Dowodzi dogłębnej znajomości literatury przedmiotu ze strony Autorki i odzwierciedla Jej wielką staranność włożoną we właściwą, choć niewątpliwie trudną interpretację uzyskanych wyników własnych. Komentując rezultaty badania Doktorantka krytycznie odnosi się do przydatności klinicznej wielokanałowej elektrogastrografii, stwierdzając obiektywnie, że metoda ta „na razie nie wnosi przełomu w określeniu wartości diagnostycznej”. Uważam, że Doktorantka poprowadziła dyskusję w sposób umiemy i dojrzały, wykazała znajomość warsztatu badawczego i jednocześnie potrafiła przedstawić bardzo specjalistyczne i pełne niuansów zagadnienia w sposób przejrzysty i przyjazny dla czytelnika.

Piśmiennictwo, na którym oparła się Doktorantka jest aktualne, uważam jedynie, że w kwestiach szczegółowych zamiast cytowania prac poglądowych (np. wielokrotnie przytaczana poz. 25) należałoby sięgnąć do pozycji oryginalnych.

Rozprawę kończą wnioski, które odpowiadają na pytania badawcze sformułowane w celach pracy i wynikają z uzyskanych wyników badań.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa lek. Tatiany Jamer przygotowana pod opieką prof. Barbary Iwańczak spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm).

Praca stanowi oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego, dostarczając istotnych treści poznawczych i praktycznych. Doktorantka przeprowadzając zaprojektowane przez siebie badanie wykazała się dogłębną wiedzę teoretyczną oraz udowodniła umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym mam zaszczyt z pełnym przekonaniem przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek.

Tatiany Jamer do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie pracy ze względu na jej walory poznawczo-praktyczne.

Ewa Toporowska-Kowalska

dr hab. med. Ewa Toporowska-Kowalska prof. UM w Łodzi